

540,110  
10/540110

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Juli 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/057279 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:  
A61B 5/0275, 5/028, A61M 1/36, 1/16

G01F 1/704,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): FRESenius MEDICAL CARE DEUTSCH-  
LAND GMBH [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352  
Bad Homburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013730

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Dezember 2003 (04.12.2003)

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRÄMER, Matthias  
[DE/DE]; Limesstrasse 12, 61381 Friedrichsdorf (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Anwalt: DREYHSIG, Jörg; Fresenius Medical Care AG,  
Patentabteilung, Frankfurter Strasse 6-8, 66606 St. Wendel  
(DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

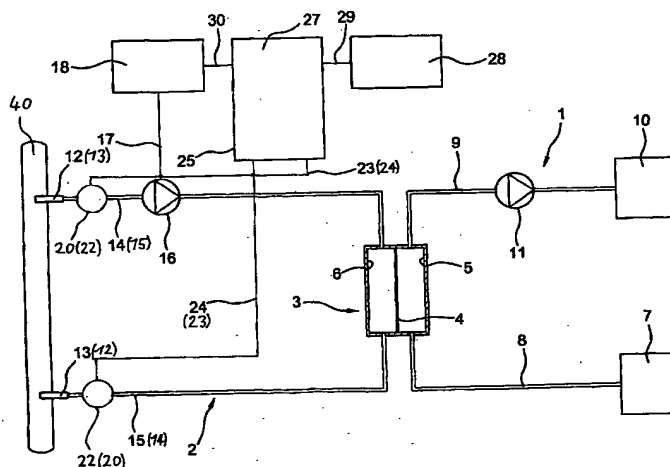
(30) Angaben zur Priorität:  
102 59 437.6 19. Dezember 2002 (19.12.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR DETERMINING THE BLOOD FLOW IN A BLOOD-CONDUCTING TUBE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG DES BLUTFLUSSES IN EINER BLUTFÜH-  
RENDEN LEITUNG



(57) Abstract: The invention relates to the realm of measuring methods for determining the blood flow  $Q_{\text{SB}} > F_{\text{SB}}$  in blood-conducting tubes (40). The inventive method can be used especially for determining the blood flow in a vessel of a patient, which is connected to an extracorporeal circuit (2) of a blood treatment device via an arterial (14) and a venous conduit (15). According to the inventive method, the net rate  $dX/dt$  of a variable X that is derived from a physical-chemical property Y of the blood is determined by means of measured values  $Y_{\text{SB}} > A_{\text{SB}}$  and  $Y_{\text{SB}} > V_{\text{SB}}$  of the physical-chemical property Y in the arterial (14) and the venous conduit (15), said measured values  $Y_{\text{SB}} > A_{\text{SB}}$  and  $Y_{\text{SB}} > V_{\text{SB}}$  being chronologically sufficiently constant during a measuring interval. The net rate  $dX/dt$  is then used to determine the blood flow  $Q_{\text{SB}} > F_{\text{SB}}$ . No specific use of indicators is required.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet von Messverfahren zur Bestimmung des Blutflusses QF in blutführenden Leitungen (40). Sie kann insbesondere zur Bestimmung des Blutflusses in einem Gefäß eines Patienten verwendet werden, das über eine arterielle (14) und eine venöse

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/057279 A1



CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Leitung (15) mit dem extrakorporalen Kreislauf (2) einer Blutbehandlungsvorrichtung verbunden ist. Gemäss der Erfindung wird die Nettorate  $dX/dt$  einer von einer physikalisch-chemischen Eigenschaft Y des Blutes abgeleiteten Grösse X mit Hilfe von während eines Meßintervalls ausreichend zeitlich konstanten Messwerten  $Y_A$  und  $Y_v$  der physikalisch-chemischen Eigenschaft in der arteriellen (14) und der venösen Leitung (15) bestimmt. Die Nettorate  $dX/dt$  wird anschliessend verwendet, um den Blutfluss  $Q_F$  zu bestimmen. Der gezielte Einsatz von Indikatoren ist nicht erforderlich.

## Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung des Blutflusses in einer blutführenden Leitung

Die Erfindung betrifft das Gebiet von Meßverfahren zur Bestimmung des Blutflusses in einer blutführenden Leitung.

Bei Patienten mit Nierenversagen stellt die Hämodialysebehandlung eine Möglichkeit dar, die fehlenden Aufgaben der Niere zu ersetzen. Bei der Hämodialyse wird dem Patienten Blut über eine arterielle Blutleitung entnommen, in einem Blutbehandlungselement gereinigt und über eine venöse Blutleitung wieder zurückgegeben. Das Blutbehandlungselement kann als Hämodialysator ausgeführt sein, bei dem das Blut eine erste Kammer von zwei durch eine semipermeable Membran voneinander getrennten Kammern durchläuft, während die zweite Kammer von Dialysierflüssigkeit durchflossen wird. Durch Beeinflussung der Druckverhältnisse im Dialysator kann dem Blut gezielt Flüssigkeit entzogen werden.

Es ist auch möglich, daß das Blutbehandlungselement als Hämofilter ausgebildet ist. In diesem Fall wird dem Blut über die Membran nur Flüssigkeit entzogen, ohne daß die zweite Kammer von einer Flüssigkeit durchgängig durchströmt wird. Der überwiegende Teil der entzogenen Flüssigkeitsmenge wird dem Patienten über eine Zuführung von Substitutionsflüssigkeit wieder zurückgegeben.

Derartige Behandlungsverfahren benötigen einen ausreichenden Blutfluß von ca. 200 bis 450 ml/min, um innerhalb der mehrere Stunden dauernden Behandlung, die ca. dreimal pro Woche durchgeführt wird, eine ausreichende Reinigung des Blutes zu bewirken. Aus diesem Grunde wird hämodialysepflichtigen Patienten im allgemeinen eine arteriell-venöse Fistel bzw. ein Shunt zwischen einer Arterie und einer Vene gelegt. In diesem Gefäß bildet sich ein ausreichender Blutstrom aus, während das Gefäß gleichzeitig gegenüber den anderen Blutgefäßen vergrößerte Ausmaße annimmt, was vorteilhaft für die Punktion ist.

Der Blutfluß in so einem Gefäß kann mit der Zeit variieren. Insbesondere kann es durch Verengungen zu einer langsamen Verstopfung des Gefäßes kommen. Falls der Blutfluß unterhalb der benötigten Blutflußrate im extrakorporalen Kreislauf fällt, wird die Blutreinigungsleistung der Behandlung beeinträchtigt. Meist ist die Verengung des Gefäßes in diesem Fall bereits zu weit fortgeschritten, so daß sie nur mit entsprechendem, z.B. chirurgischem Aufwand behoben werden kann. Es ist daher wünschenswert, von einer solchen sich anbahnenden Komplikation früher zu erfahren, wodurch für deren Behebung auch andere Techniken zur Verfügung stehen.

Es sind eine Reihe von Techniken vorgeschlagen worden, den Blutfluß in diesem Gefäß zu messen. Verfahren wie z.B. Ultraschall-Doppler-Systeme, die unabhängig oder mit einem extrakorporalen Blutkreislauf eingesetzt werden (z.B. Weitzel et al., Am. J. Kidney Dis. 38, 935 (2001)), erfordern dazu zusätzliche Geräte und sind kompliziert in der Handhabung. Des weiteren müssen die Messungen durch speziell geschultes Personal durchgeführt werden.

Bei einem anderen bekannten Verfahren wird mit Hilfe einer Infusionspumpe ein Indikator mit konstanter Infusionsrate in ein Gefäß infundiert, wobei flußabwärts Proben aus dem Gefäß genommen werden (Kaye et al., Clinical Nephrology 8, 533 (1977)). Aus der Auswertung der Verdünnungswerte wird auf den Fistelfluß geschlossen. Diese Methode erfordert eine zusätzliche Infusions- sowie Probennahmeeinrichtung sowie den gezielten Einsatz eines Indikators.

Andere Systeme nutzen den extrakorporalen Blutkreislauf des Hämodialysegerätes zur Fistelflußmessung. Die US 5,866,015 beschreibt ein Verfahren, bei dem die Blutförderrate im extrakorporalen Kreislauf variiert und der Verlauf der Bluttemperaturen im extrakorporalen Kreislauf gemessen und ausgewertet wird. Auch bei der DE 199 17 197 C1 werden verschiedene Blutflußraten eingestellt, um dann den Verlauf der gemessenen Drücke im extrakorporalen Kreislauf auszuwerten. Nachteilig bei diesen Verfahren ist, daß das Ansteuern verschiedener Blutflußraten aufwendig ist und die Blutbehandlung beeinträchtigt. Des weiteren ist es bei dem in

der DE 199 17 197 C1 vorgestellten Verfahren notwendig, den Fistelfluß für einen Teil der Messungen zu unterbrechen.

Nach der Lehre der EP 0 781 161 B1 ist es neben einer Vertauschung der Zugänge an der Fistel notwendig, eine physikalische Eigenschaft des Blutes an der Auslaßseite des extrakorporalen Blutkreislaufes zu ändern, um ein unterscheidbares Blutmerkmal zu erzeugen. Das Ausmaß der Änderung wird dann im Sinne einer Verdünnungskurve ausgewertet. Auch diese Methode erfordert weitere Eingriffe wie z.B. die Injektion einer Indikatorlösung oder eine andere gezielte Veränderung des Blutes. Die Auswertung ist dabei an die Erfassung des gesamten zeitlichen Verlaufes der Änderung gebunden, die über die bolusförmige Änderung integriert werden muß.

Auch anderen Verfahren wie in der WO 02/053212 A1 oder WO 98/17193 A1 beschrieben ist gemeinsam, daß eine gezielte Veränderung des extrakorporalen Blutes sowie der Erfassung deren zeitlichen Verlaufes notwendig ist.

Die US 5,830,365 beschreibt neben der Bestimmung der kardiopulmonaren Rezirkulation auch eine Möglichkeit, mit Hilfe von Rezirkulationsmessungen den Fistelfluß zu bestimmen. Dabei werden jedoch zur Rezirkulationsmessung ebenfalls gezielt bolusartige Veränderungen von Bluteigenschaften bewirkt und ausgewertet.

Die US 4,894,164 beschreibt ein Verfahren und eine Vorrichtung, mit der die Wärmebilanz eines Patienten während einer extrakorporalen Blutbehandlung erfasst und beeinflusst werden können. Eine Bestimmung des Fistelflusses ist dabei nicht vorgesehen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren sowie eine Vorrichtung zur Bestimmung des Blutflusses in einer blutführenden Leitung bereitzustellen, das bzw. die auch ohne zusätzliche gezielte bzw. gesteuerte Einwirkungen auf die Bluteigenschaften angewendet werden kann.

Nach der Lehre der Erfindung wird diese Aufgabe durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 11 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Erfindung kann insbesondere Anwendung finden, um den Blutfluß in einem Gefäß eines Patienten zu bestimmen. Hierbei bietet sich die Anwendung vor allem immer dann an, wenn entsprechende Blutleitungen im Rahmen einer extrakorporalen Blutbehandlung sowieso vorliegen. Die Auswertung gemäß der Erfindung kann dann unter Ausnutzung bereits vorhandener Komponenten im wesentlichen durch Spezifizierung der Software umgesetzt werden.

Die Erfindung kann gleichermaßen allgemein bei Blutleitungen, auch wenn sie außerhalb des menschlichen Körpers verlaufen - z.B. bei in-vitro Anwendungen - zur Anwendung kommen.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden anhand eines in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Vorrichtung näher beschrieben. Dabei zeigen:

Figur 1 eine schematische Darstellung einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie

Figur 2 verschiedene Fallkonstellationen für den Blutfluß in der blutführenden Leitung, dessen Fluß  $Q_F$  bestimmt werden soll.

Die in Figur 1 gezeigte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung umfaßt einen Dialysekreislauf 1 sowie einen Blutkreislauf 2. Im Dialysekreislauf 1 wird Dialysierflüssigkeit mittels einer Fördereinrichtung 11 von einer Dialysierflüssigkeitsquelle 7 über eine Dialysierflüssigkeitszuführleitung 8, die Dialysierflüssigkeitskammer 5 eines Dialysators 3 sowie über Dialysierflüssigkeitsabführleitung 9 zu einem Abfluß 10 gefördert.

In dem Blutkreislauf 2 wird einer blutführenden Leitung 40 Blut an einer ersten Stelle über einen arteriellen Zugang 12 entnommen. An diesen Zugang schließt sich eine arterielle Leitung 14 an, an der ein arterieller Temperatursensor 20 anliegt und in die eine Blutpumpe 16 geschaltet ist. Die arterielle Leitung 14 führt in die Blutkammer 6 des Dialysators 3. Aus dieser Kammer wird das Blut über eine venöse Leitung 15 über einen venösen Zugang 13 der blutführenden Leitung 40 an einer zweiten Stelle zurückgegeben. An der venösen Leitung 15 liegt ein venöser Temperatursensor 22 an.

Die Blutkammer 3 und die Dialysierflüssigkeitskammer 5 sind durch eine semipermeable Membran 4 voneinander getrennt.

Die Vorrichtung weist weiterhin eine Auswerteeinheit 27 auf, die über Meßleitungen 23 und 24 mit dem arteriellen Sensor 20 und dem venösen Sensor 22 zur Erfassung der jeweiligen Temperaturen verbunden ist. Die Auswerteeinheit 27 ist des weiteren über eine Leitung 30 mit einer Steuereinheit 18 zur Ansteuerung der Blutpumpe 16 über eine Leitung 17 verbunden. Über die Steuereinheit 18 kann der Blutpumpe 16 eine Fördergeschwindigkeit vorgegeben werden, die gleichzeitig an die Auswerteeinheit 27 über die Leitung 30 übertragen wird. Die Auswerteeinheit 27 ist über eine Leitung 29 mit einer Anzeigeeinrichtung 28 verbunden, auf der die Meß- und Steuerdaten sowie Auswertungsergebnisse dargestellt werden können.

Die Erfindung basiert auf der Beobachtung, daß es zur Bestimmung des Leitungsflusses  $Q_F$  in der Leitung 40 keiner gezielten Manipulation der Bluteigenschaften z.B. in der venösen Leitung 15 bedarf. Es ist vielmehr ausreichend, die von der Leitung 40 über die arterielle Leitung 14 abgeführte sowie über die venöse Leitung 15 zugeführte Nettorate  $dX/dt$  einer Größe  $X$  zu bestimmen, die von einer physikalisch-chemischen Größe  $Y$  des Blutes abgeleitet ist. Die Nettorate  $dX/dt$ , die aus der Differenz der arteriellen Rate  $dX_A/dt$  und der venösen Rate  $dX_V/dt$  bestimmt wird, läßt sich für den Fall ausreichender zeitlicher Konstanz während eines Meßintervalls mit Hilfe der Werte  $Y_A$  und  $Y_V$  der physikalisch-chemischen Eigenschaft  $Y$

in der arteriellen und venösen Leitung berechnen. Die Nettorate  $dX/dt$  kann dann zur Ableitung des Leitungsflusses  $Q_F$  herangezogen werden.

Für die Nettorate  $dX/dt$  gilt in dieser Situation

$$\frac{dX}{dt} = \frac{dX_v}{dt} - \frac{dX_A}{dt} = Q_B (Y_v - Y_A) \quad (1),$$

wobei  $Q_B$  der Blutfluß in der arteriellen bzw. venösen Leitung ist.

Für den zu bestimmenden Blutfluß  $Q_F$  und den Blutfluß  $Q_B$  im Blutkreislauf 2 sind verschiedene Fälle möglich, die in Figur 2 näher dargestellt sind. In den Figuren 2a und 2b liegt die Abzweigung 12 der arteriellen Leitung 14 stromaufwärts der Abzweigung 13 der venösen Leitung 15. Figur 2a betrifft den Fall, daß der Blutfluß  $Q_B$  kleiner als der zu messende Fluß  $Q_F$  ist. In diesem Fall verbleibt ein Fluß  $Q_F - Q_B$  zwischen der arteriellen und venösen Abzweigung, und es kommt zu keiner unmittelbaren Rezirkulation in der Leitung 40 von über die venöse Leitung 15 zurückgeführten Blut zur arteriellen Leitung 14. In diesem Fall ist die vorliegende Erfindung zunächst nicht anwendbar.

Wird jedoch ein Fluß  $Q_B$  vorgegeben, der den Fluß  $Q_F$  übersteigt (Figur 2b), so kommt es zur Rezirkulation in der blutführenden Leitung 40. Diese Situation kann in solchen Fällen kontrolliert herbeigeführt werden, wenn der zu messende Fluß  $Q_F$  nur in einem gewissen Wertebereich erwartet wird. Dieser kann dann durch  $Q_B$  überschritten werden, wodurch eine Rezirkulation erzwungen wird. In diesem Fall setzt sich der Blutfluß  $Q_B$  aus zwei Komponenten zusammen:

$$Q_B = R \cdot Q_B + Q_F \quad (2).$$

Die erste Komponente betrifft den rezirkulierenden Teil und der zweite Teil den der Leitung 40 zufließenden Teil. Der Rezirkulationsfaktor  $R$  gibt dabei den prozentualen Anteil des Rezirkulationsflusses am Blutfluß  $Q_B$  an.



Der rezirkulierende Anteil liefert jedoch keinen Anteil an der Nettorate  $dX/dt$ , da er der blutführenden Leitung 40 gleichermaßen zu- und abgeführt wird. Zu dieser Nettorate  $dX/dt$  kann nur der zweite Teil einen Beitrag leisten:

$$\frac{dX}{dt} = Q_F (Y_V - Y_B) \quad (3),$$

wobei  $Y_B$  die physikalisch-chemische Eigenschaft in der Leitung 40 vor der ersten Abzweigung 12 ist. Nach Auflösung nach  $Q_F$  ergibt sich aus Gleichung (3)

$$Q_F = \frac{\frac{dX}{dt}}{Y_V - Y_B} = \frac{Q_B (Y_V - Y_A)}{Y_V - Y_B} \quad (4).$$

Falls  $Y$  die Wärmeenergie pro Volumen Blut und  $X$  die Wärmeenergie  $E$  des Blutes in der blutführenden Leitung 40 ist, wird aus Gleichung (4)

$$Q_F = \frac{\frac{dE}{dt}}{c_E \rho_B (T_V - T_B)} = \frac{Q_B (T_V - T_A)}{(T_V - T_B)} \quad (5a),$$

wobei  $T_A$ ,  $T_V$  und  $T_B$  die Temperaturen des Blutes in der arteriellen Leitung 20, in der venösen Leitung 22 und in dem der blutführenden Leitung 40 zufließenden Blut sind. Die Wärmekapazität des Blutes ist mit  $c_E$  und die Dichte des Blutes mit  $\rho_B$  angegeben, wobei angenommen wurde, daß sie in allen Leitungen gleich ist.

Würde  $Y$  die Konzentration  $c$  eines Stoffes und  $X$  die Stoffmenge  $C$  dieses Stoffes in der blutführenden Leitung 40 sein, so lautet die Gleichung (5a) entsprechende Gleichung (5b) mit entsprechenden Indizes:

$$Q_F = \frac{\frac{dC}{dt}}{(c_V - c_B)} = \frac{Q_B (c_V - c_A)}{(c_V - c_B)} \quad (5b).$$

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die Ausführungsform in Figur 1, in der eine Hämodialysevorrichtung gezeigt ist, folgendermaßen durchgeführt werden: Es hat sich gezeigt, daß bei einer Dialysebehandlung während eines Meßzeitintervalles von einigen Sekunden bis wenigen Minuten davon ausgegangen werden kann, daß die Temperaturen des Blutes in den Leitungen 14, 15 und 40 ausreichend konstant bleiben. Die Auswerteeinrichtung 27 speichert die während des Meßzeitintervalles mit den Sensoren 20 und 22 ermittelten Temperaturen  $T_A$  in der arteriellen Leitung 14 und  $T_V$  in der venösen Leitung 15. Zur Steigerung der Genauigkeit werden dabei die Sensoren 20 und 22 so dicht wie möglich an die Abzweigungen 12 bzw. 13 angeordnet. Aufgrund der Wegstrecke, die das Blut vom arteriellen Sensor 20 bis zum venösen Sensor 22 – insbesondere über den Dialysator 3 – zurücklegt, hat sich überraschend gezeigt, daß die Temperaturen  $T_A$  und  $T_V$  im Anwendungsfall praktisch immer inhärent ausreichend verschieden sind, um eine Messung zu ermöglichen.

Von der Steuereinheit 18 wird der Blutflußwert  $Q_B$  an die Auswerteeinheit gemeldet. Dieser ist von der Steuereinheit 18 ausreichend hoch gewählt worden, damit der Fall gemäß Figur 2b eintritt.

Damit die Auswerteeinheit 27 nun mit Hilfe der Gleichung (5a) den Fluß  $Q_F$  in der blutführenden Leitung 40 bestimmen kann, wird bei dieser Ausführungsform folgende zusätzliche Maßnahme ergriffen: Unmittelbar vor oder nach der Messung der Temperaturen  $T_A$  und  $T_V$  stellt die Steuereinheit den Blutfluß auf einen Wert  $Q_{B2} < Q_B$ , für den der Fall zutrifft, der in Figur 2a gezeigt ist. Bei der Dialyse wäre z.B.  $Q_{B2}=150$  ml/min geeignet. Dann erfaßt die Auswerteeinheit 27 den Temperaturwert  $T_A$  für den Blutfluß  $Q_{B2}$ . Dieser Wert, der ebenfalls von der Auswerteeinheit 27 abgespeichert wird, entspricht dem Temperaturwert  $T_B$  in Gleichung (5a). Damit sind alle Größen in Gleichung (5a) bekannt, und die Auswerteeinheit 27 kann den Fluß  $Q_F$  bestimmen. Ggf. wird er dann auf der Anzeigeeinrichtung 28 zur Anzeige gebracht.

Eine andere Ausführungsvariante der Erfindung macht von der Situation Gebrauch, wie sie in Figur 2c dargestellt ist. In diesem Fall zweigt die arterielle Leitung 14 stromabwärts der venösen Leitung 15 von der blutführenden Leitung 40 ab. Diese Konstellation ist in Figur 1 in Klammern dargestellt. Bei der Vorrichtung nach Figur 1 kann dies leicht dadurch bewerkstelligt werden, daß die Förderrichtung der Blutpumpe 16 umgekehrt wird. Es wäre genauso möglich, die Anschlüsse 12 und 13 zu vertauschen. In diesem Zusammenhang wird explizit auf die Offenbarung der DE 195 28 907 C1 verwiesen, bei der eine Weichenschaltung für diesen Fall vorgestellt wird. Diese kann manuell, aber auch automatisch von der Steuereinheit 18 angesteuert werden.

In Analogie zu Gleichung (2) gilt für den Fall gemäß Figur 2c:

$$Q_B = R \cdot Q_B + (1 - R)Q_B \quad (6).$$

In diesem Fall gilt weiter

$$R = \frac{Q_B}{Q_B + Q_F} \quad (7).$$

Wieder liefert nur der nichtrezirkulierende, zweite Anteil in Gleichung (6) einen Beitrag zur Nettorate  $dX/dt$ , die für den Fall nach Figur 2c mit  $dX_{rec}/dt$  bezeichnet werden soll.

Die Gleichung (3) lautet dementsprechend

$$\frac{dX_{rec}}{dt} = \frac{dX_{V,rec}}{dt} - \frac{dX_{A,rec}}{dt} = \left(1 - \frac{Q_B}{Q_B + Q_F}\right) Q_B (Y_{V,rec} - Y_B) \quad (8).$$

Nach  $Q_F$  aufgelöst wird aus Gleichung (8)

$$Q_F = \frac{Q_B \frac{dX_{rec}}{dt}}{Q_B (Y_{V,rec} - Y_B) - \frac{dX_{rec}}{dt}} = \frac{Q_B (Y_{V,rec} - Y_{A,rec})}{Y_{A,rec} - Y_B} \quad (9).$$

Nun kann in analoger Weise wie für den Fall nach Figur 2b verfahren werden. Die Meßgröße  $Y_B$  kann dabei ebenfalls analog bestimmt werden, wobei die Anschlüsse gemäß der Figur 2a vorgenommen werden müssen. Dies kann manuell oder über die Steuereinheit 18 gesteuert durchgeführt werden, indem die Förderrichtung der Blutpumpe 16 umgedreht wird oder eine entsprechende Weichenschaltung verwendet wird. Die zu den Gleichungen (5a) und (5b) analogen Zusammenhänge ergeben sich durch Einsetzen der Größen Temperatur  $T$  (wobei noch mit der spezifischen Wärmekapazität  $c_E$  und der Dichte  $\rho_B$  zu multiplizieren ist) bzw. Konzentration  $c$  in Gleichung (9).

In einer besonders bevorzugten, dritten Ausführungsvariante der Erfindung wird zunächst eine erste Messung in der Konstellation nach Figur 2a oder 2b für die Nettorate  $dX/dt$  durchgeführt. Dann wird durch Umkehrung der Förderrichtung der Blutpumpe 16 oder durch eine entsprechende Weichenschaltung eine zweite Messung der Nettorate  $dX_{rec}/dt$  in der Konstellation nach Figur 2c durchgeführt. Wird nun Gleichung (8) durch Gleichung (1) geteilt, so ergibt sich Gleichung (10)

$$\frac{\frac{dX_{rec}}{dt}}{\frac{dX}{dt}} = \frac{Q_F}{Q_B + Q_F} \frac{Y_{V,rec} - Y_B}{Y_V - Y_A} \quad (10).$$

Wird der Blutfluß  $Q_B$  so klein gewählt, daß der Fall gemäß Figur 2a für die Messung von  $dX/dt$  vorliegt, so ist  $Y_A = Y_B$ . In Gleichung (10) eingesetzt wird daraus für diesen Fall:

$$Q_F = \frac{Z}{1-Z} Q_B \quad (11a), \text{ wobei}$$

$$Z = \frac{\frac{dX_{rec}}{dt} \frac{Y_V - Y_A}{Y_{V,rec} - Y_A}}{\frac{dX}{dt} \frac{Y_V - Y_A}{Y_{V,rec} - Y_A}} = \frac{Y_{V,rec} - Y_{A,rec}}{Y_{V,rec} - Y_A} \quad (11b).$$

In dieser Ausführungsvariante berechnet die Auswerteeinheit 27 den Fluß  $Q_F$  nach den Gleichungen (11a) und (11b), wozu die Auswerteeinheit 27 die einzelnen Meßwerte wie bei den vorangegangenen Ausführungsvarianten zunächst abspeichert.

Die zu den Gleichungen (5a) und (5b) analogen Zusammenhänge ergeben sich nunmehr wiederum durch Einsetzen der Größen Temperatur  $T$  (wobei noch mit der spezifischen Wärmekapazität  $c_E$  und der Dichte  $\rho_B$  zu multiplizieren ist) bzw. Konzentration  $c$  in Gleichung (11b). Sollten die Messungen für  $dX/dt$  und  $dX_{rec}/dt$  bei unterschiedlichen Blutflüssen  $Q_B$  und  $Q_{B,rec}$  durchgeführt werden, so kann Gleichung (11) entsprechend angepaßt werden.

Das Gleichungssystem (11a) und (11b) kann nun unter bestimmten Bedingungen weiter vereinfacht werden. Bei der in Figur 1 gezeigten Vorrichtung durchfließt das Blut die Blutkammer 6 des Dialysators 3. Dabei kommt es zum Stoff- und Energieaustausch mit der Dialysierflüssigkeit in der Dialysierflüssigkeitskammer 5. Die beiden Flüssigkeiten durchfließen - wie in der Hämodialyse allgemein üblich - den Dialysator in gegenläufiger Richtung, wobei der Dialysierflüssigkeitsfluß im allgemeinen größer als der Blutfluß gewählt wird. Dabei tritt oft - je nach den vorliegenden Flußverhältnissen und den verwendeten Dialysatoren - insbesondere für die Temperatur die Situation ein, daß das Blut am Ausgang der Blutkammer 6 die Temperatur der Dialysierflüssigkeit am Eingang der Dialysierflüssigkeitskammer 5 annimmt.

Wird nun die Temperatur in der Dialysierflüssigkeitszuführleitung 8 während der Meßphase, die Sekunden bis höchstens wenige Minuten andauert, konstant ge-

halten, so bleibt auch die Temperatur des Blutes in der venösen Leitung 15 konstant. Dabei haben kleinere Abweichungen der Temperatur des Blutes in der arteriellen Leitung 14 keinen Einfluß. Dies bedeutet, daß die Temperaturen  $T_V$  und  $T_{V,rec}$  in Gleichung (11b) identisch sind. (Hierbei muß für die in Figur 1 gezeichnete Ausführungsform der Dialysatfluß für die Bestimmung von  $dX_{rec}/dt$  umgekehrt werden. Bei Verwendung einer Weichenschaltung, bei der die Flußbedingungen im Dialysator 3 beibehalten werden, ist dies nicht notwendig.) Damit kürzen sich der Zähler und der Nenner des zweiten Bruchs nach dem ersten Gleichheitszeichen identisch. In Gleichung (11a) eingesetzt wird daraus Gleichung (12):

$$Q_F = Q_B \frac{\frac{dX_{rec}}{dt}}{\frac{dX}{dt} - \frac{dX_{rec}}{dt}} \quad (12).$$

Die nach Gleichung (1) bestimmten Nettoraten  $dX/dt$  bzw.  $dX_{rec}/dt$  können in diesem Fall besonders einfach verwendet werden, um den Blutfluß in der blutführenden Leitung 40 zu bestimmen. Dies gilt immer dann, wenn das Kriterium  $Y_V = Y_{V,rec}$  erfüllt ist.

Die hier genannten Ausführungen sind unter der Annahme abgeleitet worden, daß der Blutfluß in der arteriellen Leitung 14 und der venösen Leitung 15 identisch ist. Bei der Hämodialyse kann es in bestimmten Fällen zu kleinen Abweichungen von dieser Annahme kommen, wenn den arteriellen bzw. venösen Leitungen Flüssigkeit durch Ultrafiltration entnommen wird. Es liegt jedoch im handwerklichen Können des Fachmanns, die Gleichungen dieser Situation anzupassen. Neben der Blutflußrate in einer der Leitung muß dann lediglich zusätzlich der Ultrafiltrationsfluß erfaßt werden.

Ähnliches gilt im Falle der Messung an Gefäßen eines Patienten für die sogenannte kardiopulmonäre Rezirkulation. Bei der kardiopulmonären Rezirkulation gelangt von der venösen Leitung 15 an die Leitung 40 abgegebenes Blut mit den Eigenschaften  $Y_V$  zur arteriellen Leitung 14, in dem es über den Blutkreislauf des Patienten direkt

rezirkuliert, ohne einen ausreichenden Stoffwechsel- oder Temperatúrausgleich in anderen Körperbereichen zu erfahren. Dieser Anteil ist jedoch im allgemeinen relativ klein.

Mit der Erfindung steht ein einfaches Verfahren und eine entsprechende Vorrichtung zur Verfügung, bei der mit minimalen Aufwand der Blutfluß in einer Leitung bestimmt werden kann, von dem eine arterielle und eine venöse Leitung abzweigen. Die Messungen können innerhalb kurzer Zeit durchgeführt werden, wodurch eine Beeinflussung einer eventuell gleichzeitigen Blutbehandlung auf einem vernachlässigbaren Niveau gehalten werden kann. Eine gezielte Zugabe von Indikatoren ist nicht erforderlich.

## Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung des Blutflusses in einer blutführenden Leitung

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  in einer blutführenden Leitung (40), von dem Blut an einer ersten Stelle (12) über eine arterielle Leitung (14) abgezweigt und über eine venöse Leitung (15) an einer zweiten Stelle (13) zurückgegeben wird, wobei

eine für ein Meßintervall zeitlich konstante physikalisch-chemischen Größe  $Y$  des Blutes in der arteriellen Leitung (14) mit Wert  $Y_A$  und in der venösen Leitung (15) mit Wert  $Y_V$ ,

die Nettorate  $dX/dt$  einer von der physikalisch-chemischen Größe  $Y$  abgeleiteten Größe  $X$  in bzw. aus der blutführenden Leitung (40) während des Meßintervalls als Differenz der über die arterielle Leitung (14) abgeführten Rate  $dX_A/dt$  und der über die venöse Leitung (15) zugeführten Rate  $dX_V/dt$  aus den Werten  $Y_A$  und  $Y_V$  bestimmt werden und

die Nettorate  $dX/dt$  zur Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  verwendet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für die Bestimmung der abgeführten Rate  $dX_A/dt$  und der zugeführten Rate  $dX_V/dt$  der Blutfluß  $Q_B$  in der arteriellen und der venösen Leitung (14, 15) bestimmt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die physikalisch-chemische Größe  $Y$  die Wärmeenergie pro Volumen Blut und die davon abgeleitete Größe  $X$  die Wärmeenergie  $E$  des Blutes in der blutführenden Leitung (40) ist.



- 2 -

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Nettowärmeenergie rate  $dE/dt$  die Temperaturen  $T_A$  in der arteriellen Leitung (14) und  $T_V$  in der venösen Leitung (15) bestimmt werden und die Nettoenergie rate aufgrund der Beziehung

$$\frac{dE}{dt} = \frac{dE_V}{dt} - \frac{dE_A}{dt} = c_E \rho_B Q_B (T_V - T_A)$$

bestimmt wird, wobei  $c_E$  die spezifische Wärmekapazität und  $\rho_B$  die Dichte des Blutes ist.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die physikalisch-chemische Größe  $Y$  die Konzentration  $c$  eines Stoffes im Blut und  $X$  die Stoffmenge  $C$  dieses Stoffes in der blutführenden Leitung (40) ist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Nettostoffmengenrate  $dC/dt$  die Konzentrationen  $c_A$  des Stoffes in der arteriellen Leitung (14) und  $c_V$  in der venösen Leitung (15) bestimmt werden und die Nettostoffmengenrate aufgrund der Beziehung

$$\frac{dC}{dt} = \frac{dC_V}{dt} - \frac{dC_A}{dt} = Q_B (c_V - c_A)$$

bestimmt wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die arterielle Leitung (14) stromaufwärts der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) abzweigt und daß die Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  aufgrund der Beziehung

$$Q_F = \frac{\frac{dX}{dt}}{Y_V - Y_B}$$

erfolgt, wobei  $Y_B$  die physikalisch-chemische Größe in der blutführenden Leitung (40) stromaufwärts der Abzweigung (12) der arteriellen Leitung (14) ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die arterielle Leitung (14) stromabwärts der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) abzweigt, wobei die Nettorate mit  $dX_{rec}/dt$  und die physikalisch-chemische Größe in der venösen Leitung mit  $Y_{V,rec}$  bezeichnet werden, und daß die Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  aufgrund der Beziehung

$$Q_F = \frac{Q_B \frac{dX_{rec}}{dt}}{Q_B (Y_{V,rec} - Y_B) - \frac{dX_{rec}}{dt}}$$

erfolgt, wobei  $X_B$  die physikalisch-chemische Größe in der blutführenden Leitung (40) stromaufwärts der Abzweigung (13) der venösen Leitungen (15) ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl die Nettorate  $dX/dt$  bei stromaufwärtsseitiger Abzweigung der arteriellen Leitung (14) gegenüber der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) als auch die Nettorate  $dX_{rec}/dt$  bei stromabwärtsseitiger Abzweigung der arteriellen Leitung (14) gegenüber der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) bei gleichem Blutfluß  $Q_B$  bestimmt werden und der Blutfluß  $Q_F$  nach der folgenden Beziehung bestimmt wird:

$$Q_F = \frac{Z}{1-Z} Q_B \quad \text{mit} \quad Z = \frac{\frac{dX_{rec}}{dt} \frac{Y_V - Y_A}{Y_{V,rec} - Y_A}}{\frac{dX}{dt}}$$

10. Vorrichtung zur Messung des Blutflusses in der blutführenden Leitung (40), mit

einer von der blutführenden Leitung (40) abzweigenden arteriellen Leitung (14), mit der Blut von der blutführenden Leitung abgeführt wird,

einer in die blutführende Leitung (40) mündenden venösen Leitung (15), mit der Blut der blutführenden Leitung zugeführt wird,

arteriellen (20) und venösen Meßmitteln (22) zum Bestimmen einer für ein Meßintervall zeitlich konstanten physikalisch-chemischen Größe  $Y$  des Blutes in der arteriellen Leitung (14) mit Wert  $Y_A$  und in der venösen Leitung (15) mit Wert  $Y_V$ ,

einer mit den arteriellen (20) und venösen Meßmitteln (22) verbundenen Auswerteeinheit (27), die geeignet ist, die Nettorate  $dX/dt$  einer von der physikalisch-chemischen Größe  $Y$  abgeleiteten Größe  $X$  in bzw. aus der blutführenden Leitung (40) während des Meßintervalls als Differenz der über die arterielle Leitung (14) abgeführten Rate  $dX_A/dt$  und der über die venöse Leitung (15) zugeführten Rate  $dX_V/dt$  aus den Werten  $Y_A$  und  $Y_V$  zu bestimmen und die Nettorate  $dX/dt$  zur Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  zu verwenden.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Mittel (18) vorgesehen sind, den Blutfluß  $Q_B$  in der arteriellen (14) und der venösen Leitung (15) zu erfassen oder vorzugeben.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zur Erfassung des Blutflusses  $Q_B$  aus einem Flußsensor bestehen, der mit der Auswerteeinheit (27) verbunden ist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zur Erfassung des Blutflusses  $Q_B$  aus einer Steuereinheit (18) bestehen, die zum Vorgeben einer Fördergeschwindigkeit einer Blutpumpe (16), die in der arteriellen (14) und/oder der venösen Leitung (15) angeordnet ist, und die mit der Auswerteeinheit (27) verbunden ist.
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die physikalisch-chemische Größe  $Y$  die Wärmeenergie pro Volumen Blut und

die davon abgeleitete Größe X die Wärmeenergie E des Blutes in der blutführenden Leitung (40) ist.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Nettowärmeenergie rate  $dE/dt$  die Meßmittel (20, 22) in der arteriellen Leitung ( $T_A$ ) und der venösen Leitung ( $T_V$ ) Temperatursensoren sind und die Auswerteeinheit (27) geeignet ist, die Nettowärmeenergie rate aufgrund der Beziehung

$$\frac{dE}{dt} = \frac{dE_V}{dt} - \frac{dE_A}{dt} = c_E \rho_B Q_B (T_V - T_A)$$

zu bestimmen, wobei  $c_E$  die spezifische Wärmekapazität und  $\rho_B$  die Dichte des Blutes ist.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die physikalisch-chemische Größe Y die Konzentration c eines Stoffes im Blut und X die Stoffmenge C dieses Stoffes in der blutführenden Leitung (40) ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Nettostoffmengenrate  $dC/dt$  die Meßmittel (20, 22) in der arteriellen Leitung ( $c_A$ ) und der venösen Leitung ( $c_V$ ) Konzentrationssensoren sind und die Auswerteeinheit (27) geeignet ist, die Nettostoffmengenrate aufgrund der Beziehung

$$\frac{dC}{dt} = \frac{dC_V}{dt} - \frac{dC_A}{dt} = Q_B (c_V - c_A)$$

zu bestimmen.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die arterielle Leitung (14) stromaufwärts der venösen Leitung (15) von der

blutführenden Leitung (40) abzweigt und daß die Auswerteeinheit (27) geeignet ist, die Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  aufgrund der Beziehung

$$Q_F = \frac{\frac{dX}{dt}}{Y_V - Y_B}$$

vorzunehmen, wobei  $Y_B$  die physikalisch-chemische Größe in der blutführenden Leitung (40) stromaufwärts der Abzweigung (12) der arteriellen Leitung (14) ist.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die arterielle Leitung (14) stromabwärts der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) abzweigt, wobei die Nettorate mit  $dX_{rec}/dt$  und die physikalisch-chemische Größe in der venösen Leitung mit  $Y_{V,rec}$  bezeichnet werden, und daß die Auswerteeinheit (27) geeignet ist, die Bestimmung des Blutflusses  $Q_F$  aufgrund der Beziehung

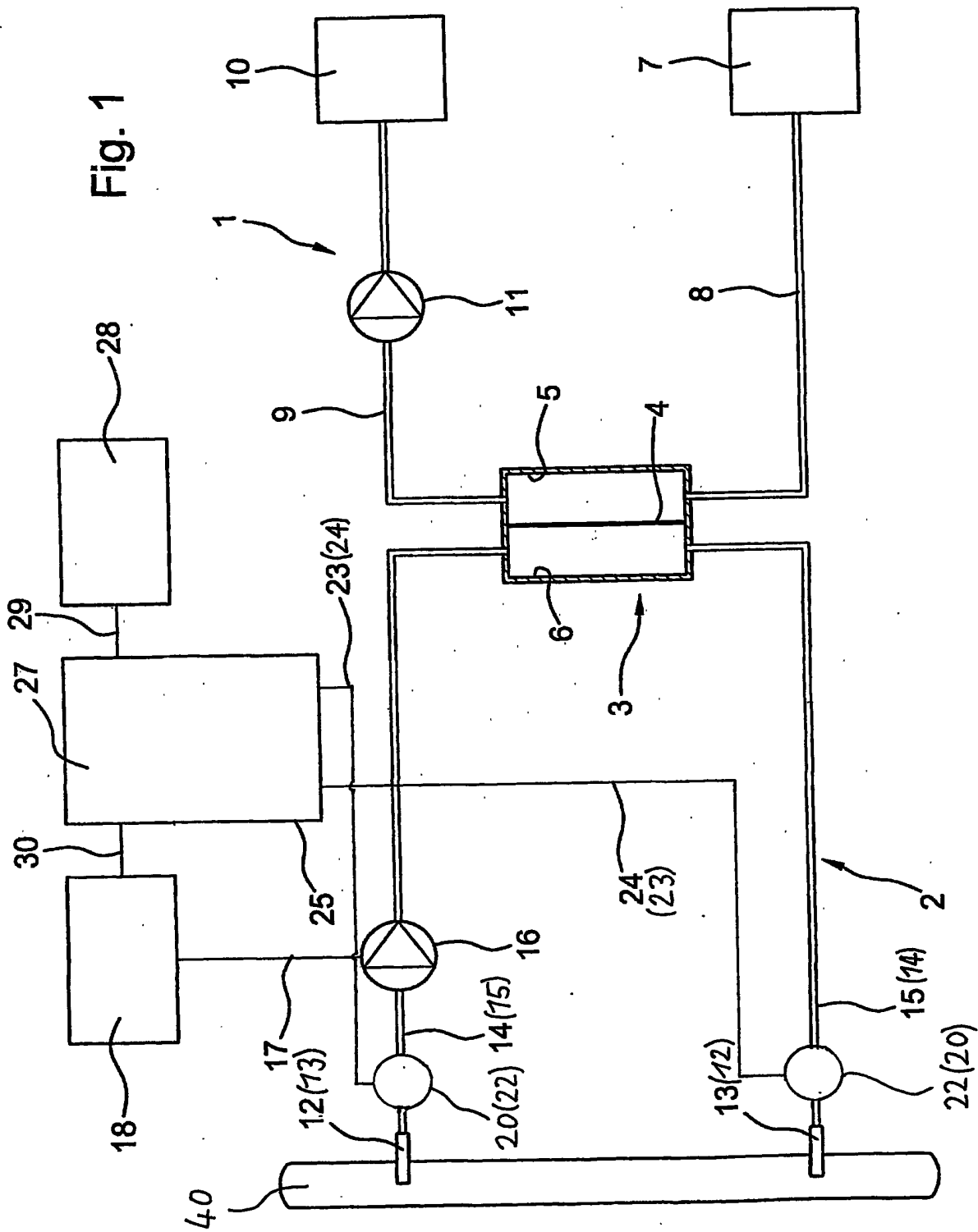
$$Q_F = \frac{Q_B \frac{dX_{rec}}{dt}}{Q_B (Y_{V,rec} - Y_B) - \frac{dX_{rec}}{dt}}$$

vorzunehmen, wobei  $Y_B$  die physikalisch-chemische Größe in der blutführenden Leitung (40) stromaufwärts der Abzweigung (13) der venösen Leitung (15) ist.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinheit (27) geeignet ist, sowohl die Nettorate  $dX/dt$  bei stromaufwärtsseitiger Abzweigung der arteriellen Leitung (14) gegenüber der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) als auch die Nettorate  $dX_{rec}/dt$  bei stromabwärtsseitiger Abzweigung der arteriellen Leitung (12) gegenüber der venösen Leitung (15) von der blutführenden Leitung (40) bei gleichem Blutfluß  $Q_B$  und daraus den Blutfluß  $Q_F$  nach der folgenden Beziehung zu bestimmen:

$$Q_F = \frac{Z}{1-Z} Q_B \quad \text{mit} \quad Z = \frac{\frac{dX_{rec}}{dt} \frac{Y_V - Y_A}{Y_{V,rec} - Y_A}}{\frac{dX}{dt}}$$

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die arterielle (14) und die venöse Leitung (15) Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs (2) eines Blutbehandlungsgerätes sind.
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Blutbehandlungsgerät ein Hämodialysegerät ist.
23. Vorrichtung nach Ansprüche 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß der zu bestimmende Blutfluß  $Q_F$  der Blutfluß in einem Gefäß, insbesondere einer arteriell-venösen Fistel bzw. eines Shuntes, eines Patienten ist.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung eine Anzeigeeinrichtung (28) aufweist, die geeignet ist, den Blutfluß  $Q_F$  anzuzeigen.



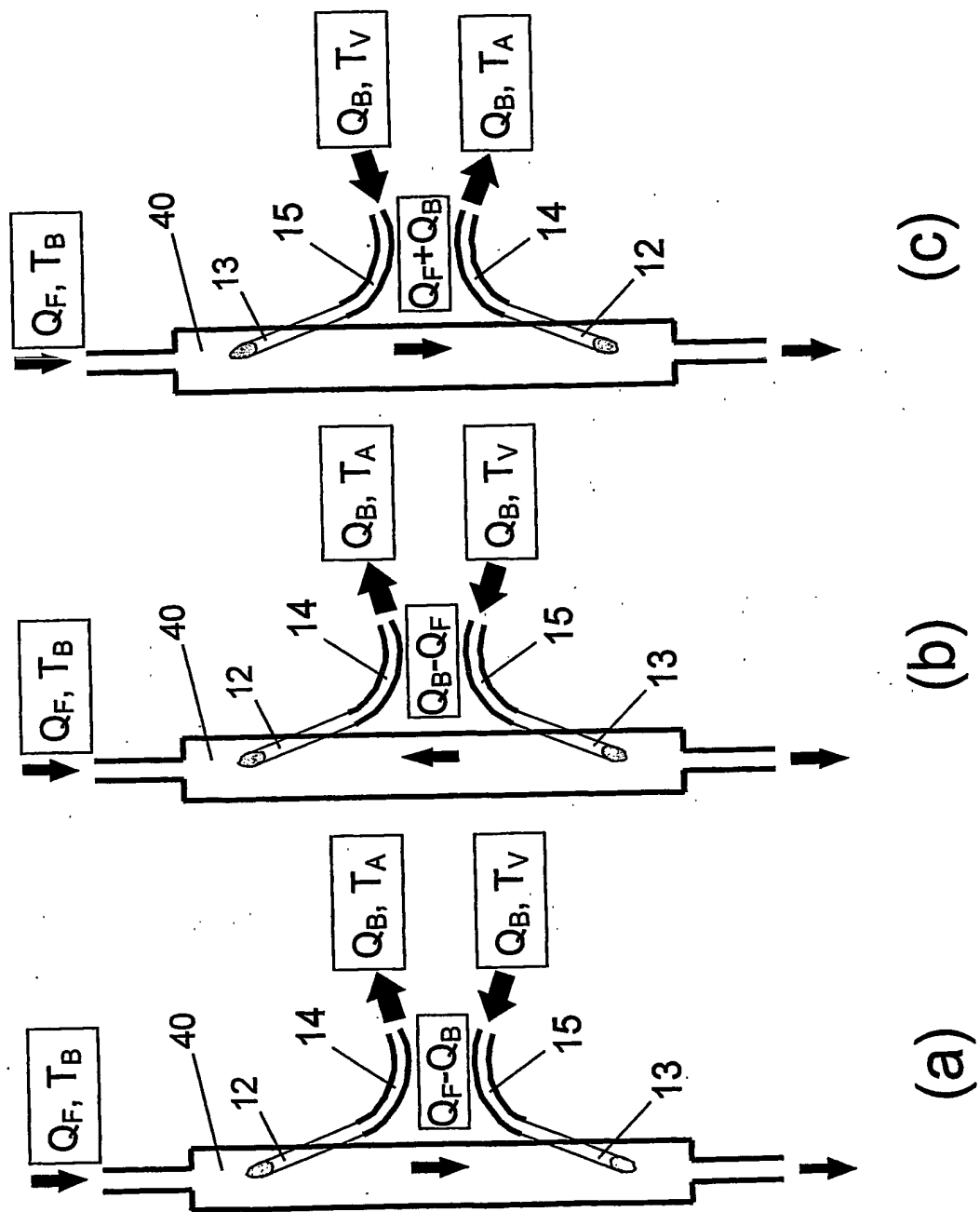


Fig. 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/13730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 G01F1/704 A61B5/0275 A61B5/028 A61M1/36 A61M1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 G01F A61B A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 28419 A (TRANSONIC SYSTEMS INC) 26 April 2001 (2001-04-26)	1-3, 5-7, 10-14, 16-24 4, 15
Y	page 6, line 7 - line 12 page 7, line 4 - line 13 page 8, line 20 - line 27 page 18, line 21 - page 23, line 16; figure 11	
Y	US 3 446 073 A (AUPHAN MICHEL ET AL) 27 May 1969 (1969-05-27) column 2, line 28 - line 46 column 3, line 47 - line 73; figure 2 -/-	4, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttcher, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/13730

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 28 907 C (FRESENIUS AG) 7 November 1996 (1996-11-07) cited in the application page 7, line 19 -page 8, line 6; figures 1,2 ---	1-24
X	EP 0 928 614 A (FRESENIUS MEDICAL CARE NORTH A) 14 July 1999 (1999-07-14)  paragraph '0087! - paragraph '0089!; figures 4A-4B ---	1,2,5,6, 9-13,16, 17,20-24
A	WO 00 24440 A (GAMBRO AB ;NILSSON EDDIE (SE); STERNBY JAN (SE); AASBRINK PERRY (S) 4 May 2000 (2000-05-04) the whole document ---	1-24
A	US 6 189 388 B1 (BRUGGER JAMES ET AL) 20 February 2001 (2001-02-20) abstract -----	9,20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13730

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128419	A	26-04-2001	EP 1223859 A2 WO 0128419 A2	24-07-2002 26-04-2001
US 3446073	A	27-05-1969	FR 1452215 A BE 684619 A DE 1573047 A1 DE 1903673 A1 FR 92750 E FR 93944 E FR 2085523 A6 FR 2088168 A6 GB 1329051 A GB 1155826 A JP 50013666 B NL 6610470 A ,B SE 347107 B	25-02-1966 26-01-1967 10-09-1970 28-08-1969 20-12-1968 06-06-1969 24-12-1971 07-01-1972 05-09-1973 25-06-1969 21-05-1975 30-01-1967 24-07-1972
DE 19528907	C	07-11-1996	DE 19528907 C1 US 5830365 A	07-11-1996 03-11-1998
EP 0928614	A	14-07-1999	US 6648845 B1 EP 0928614 A1 JP 11262520 A US 2003220600 A1	18-11-2003 14-07-1999 28-09-1999 27-11-2003
WO 0024440	A	04-05-2000	AU 759593 B2 AU 1429900 A CA 2345965 A1 CN 1324255 T EP 1124599 A1 JP 2002528181 T NZ 510869 A WO 0024440 A1	17-04-2003 15-05-2000 04-05-2000 28-11-2001 22-08-2001 03-09-2002 29-08-2003 04-05-2000
US 6189388	B1	20-02-2001	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/13730

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01F1/704 A61B5/0275 A61B5/028 A61M1/36 A61M1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01F A61B A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 28419 A (TRANSONIC SYSTEMS INC) 26. April 2001 (2001-04-26)	1-3, 5-7, 10-14, 16-24
Y	Seite 6, Zeile 7 - Zeile 12 Seite 7, Zeile 4 - Zeile 13 Seite 8, Zeile 20 - Zeile 27 Seite 18, Zeile 21 - Seite 23, Zeile 16; Abbildung 11	4, 15
Y	US 3 446 073 A (AUPHAN MICHEL ET AL) 27. Mai 1969 (1969-05-27) Spalte 2, Zeile 28 - Zeile 46 Spalte 3, Zeile 47 - Zeile 73; Abbildung 2	4, 15
	--- -/-- ---	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

25. März 2004

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

05/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böttcher, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13730

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 28 907 C (FRESENIUS AG) 7. November 1996 (1996-11-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 19 -Seite 8, Zeile 6; Abbildungen 1,2 ----	1-24
X	EP 0 928 614 A (FRESENIUS MEDICAL CARE NORTH A) 14. Juli 1999 (1999-07-14)  Absatz '0087! - Absatz '0089!; Abbildungen 4A-4B ----	1,2,5,6, 9-13,16, 17,20-24
A	WO 00 24440 A (GAMBRO AB ;NILSSON EDDIE (SE); STERNBY JAN (SE); AASBRINK PERRY (S) 4. Mai 2000 (2000-05-04) das ganze Dokument ----	1-24
A	US 6 189 388 B1 (BRUGGER JAMES ET AL) 20. Februar 2001 (2001-02-20) Zusammenfassung -----	9,20

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13730

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0128419	A	26-04-2001	EP	1223859 A2	24-07-2002
			WO	0128419 A2	26-04-2001
US 3446073	A	27-05-1969	FR	1452215 A	25-02-1966
			BE	684619 A	26-01-1967
			DE	1573047 A1	10-09-1970
			DE	1903673 A1	28-08-1969
			FR	92750 E	20-12-1968
			FR	93944 E	06-06-1969
			FR	2085523 A6	24-12-1971
			FR	2088168 A6	07-01-1972
			GB	1329051 A	05-09-1973
			GB	1155826 A	25-06-1969
			JP	50013666 B	21-05-1975
			NL	6610470 A , B	30-01-1967
			SE	347107 B	24-07-1972
DE 19528907	C	07-11-1996	DE	19528907 C1	07-11-1996
			US	5830365 A	03-11-1998
EP 0928614	A	14-07-1999	US	6648845 B1	18-11-2003
			EP	0928614 A1	14-07-1999
			JP	11262520 A	28-09-1999
			US	2003220600 A1	27-11-2003
WO 0024440	A	04-05-2000	AU	759593 B2	17-04-2003
			AU	1429900 A	15-05-2000
			CA	2345965 A1	04-05-2000
			CN	1324255 T	28-11-2001
			EP	1124599 A1	22-08-2001
			JP	2002528181 T	03-09-2002
			NZ	510869 A	29-08-2003
			WO	0024440 A1	04-05-2000
US 6189388	B1	20-02-2001	KEINE		